

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Numéro de publication:

0 278 821  
A1

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: 83400132.2

Date de dépôt: 21.01.88

Int. Cl.: A 61 K 31/485  
A 61 K 37/02, A 61 K 37/24,  
A 61 K 33/30

Priorité: 21.01.87 FR 8700670

Date de publication de la demande:  
17.08.88 Bulletin 88/33

Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Demandeur: Shelly, Marc Yves Franck Clément  
1, Cour de Rohan  
F-75006 Paris (FR)

Inventeur: Shelly, Marc Yves Franck Clément  
1, Cour de Rohan  
F-75006 Paris (FR)

Mandataire: Nony, Michel et al  
Cabinet NONY & CIE 29, rue Cambacérès  
F-75008 Paris (FR)

Utilisation d'antagonistes de la morphine dans la préparation de médicaments à effet immunomodulateur et anti-viral, destinés notamment à traiter les états immuno-déficients acquis.

L'invention concerne l'utilisation d'antagonistes de la morphine, tels que la Naltrexone, la bêta-endorphine 1-27, ou leurs dérivés ou analogues, dans la préparation d'un médicament immunomodulateur et/ou antiviral destiné notamment à traiter les états immuno-déficients acquis, en particulier l'infection par le VIH.

EP 0 278 821 A1

## Description

Utilisation d'antagonistes de la morphine dans la préparation de médicaments à effet immunomodulateur et anti-viral, destinés notamment à traiter les états immuno-déficitaires acquis.

La présente invention a pour objet l'utilisation des antagonistes de la morphine dans la préparation de médicaments à effet immunomodulateur et anti-viral destinés à traiter les états immuno-déficitaires acquis, et en particulier l'infection par le VIH (virus d'immunodéficience humaine).

On sait que les états immuno-déficitaires sont caractérisés notamment par une dépression importante des défenses immunitaires à médiation cellulaire. On a déjà proposé de traiter ces affections à l'aide de nombreux agents ou méthodes thérapeutiques capables de stimuler selon divers mécanismes, l'immunité cellulaire.

L'approche conventionnelle de l'immunostimulation est en fait fondée sur l'hypothèse que les fonctions immunitaires déprimées, dans ces états pathologiques, doivent être stimulées à l'aide de médiateurs généraux de la communication entre cellules immunocompétentes. Ces médiateurs, qui sont dénués de spécificité physiopathologique étroite, s'avèrent généralement inadaptés dans cette indication, et leurs effets secondaires indésirables conduisent le plus souvent à renoncer à leur utilisation.

Les échecs observés avec les immunostimulants classiques, ne constituent pas une véritable surprise pour les spécialistes, qui connaissent à la fois la grande variété des mécanismes de défense immunitaire, et les interactions complexes et nombreuses, d'ailleurs loin d'être toutes élucidées, entre ces divers mécanismes. Le concept d'immunostimulant englobe en fait des substances ayant des effets très divers, voire même opposés, sur certaines catégories de cellules immunocompétentes. Pour cette raison, les spécialistes préfèrent souvent appeler ces substances des agents immunomodulateurs.

Les immunologistes savent bien que l'étude *in vitro* ou même *in vivo*, mais de toute façon nécessairement fragmentaire, de l'action des agents immunomodulateurs potentiels sur les diverses cellules immunocompétentes, ne permet pas de prévoir quel sera l'effet global de ces agents sur les malades chez lesquels des dysfonctionnements immunitaires sont déjà présents. Et cela est encore plus vrai, bien entendu, lorsqu'il s'agit de traiter les personnes souffrant de syndromes d'immunodéficience acquise entraînés par l'infection par le HIV, compte tenu des nombreux échecs qui ont déjà été observés dans ce domaine.

D'autre part, on connaît déjà l'utilisation, notamment dans l'infection par le VIH, de substances antivirales telles que des inhibiteurs de la réplication virale, comme l'azidothymidine (AZT). Toutefois, en raison d'effets toxiques importants, les risques liés à ce médicament, en particulier chez les sujets immunodéprimés, en limitent l'utilisation aux cas d'infections graves menaçant le pronostic vital ; voir par exemple D. INGRAND, Médecine et Maladies Infectieuses, Novembre 1987, Tome 17, N° 11 Bis, page 672.

On a maintenant découvert que, de façon suprenante, les antagonistes de la morphine, doués notamment d'affinité pour les récepteurs opioïdes mu, permettent de relever les défenses immunitaires à médiation cellulaire chez les patients souffrant d'états immuno-déficitaires acquis, et en particulier chez les sujets contaminés par le VIH. Ces antagonistes présentent en outre une action antivirale intrinsèque, en particulier contre le VIH.

L'observation fortuite d'une amélioration clinique notable, chez plusieurs sujets atteints d'une infection par le VIH, ex-toxicomanes soumis à un traitement par la Naltrexone, en tant que traitement de soutien après la crise de sevrage, a conduit le demandeur d'une part à étudier de façon plus approfondie l'action de ce médicament sur le relèvement des défenses immunitaires à médiation cellulaire et son éventuelle action anti-virale, et d'autre part à rechercher si les mêmes effets bénéfiques pouvaient être observés avec d'autres antagonistes de la morphine.

On sait que la morphine et certains opioïdes possèdent une haute affinité de liaison pour les récepteurs mu, et accessoirement les récepteurs kappa, présents sur certaines cellules nerveuses. On sait aussi que des récepteurs mu sont également présents sur certaines cellules immunocompétentes. D'autres substances opioïdes endogènes, notamment la Met-enképhaline, activent des récepteurs dits delta, qui sont également présents à la fois sur des cellules nerveuses et sur certaines cellules immunocompétentes.

Il est actuellement connu que l'activation de récepteurs opioïdes (actuellement appelés récepteurs mu) par la morphine et par certaines opiacés exogènes entraîne un effet immunodépresseur, et que l'activation d'autres récepteurs (actuellement appelés récepteurs delta), notamment par la Met-enképhaline, produit un effet immunostimulant ; voir par exemple WYBRAN et al, J. Immunol., 123(3), 1068 (1979).

Bien que le demandeur ne se considère pas comme lié par cette hypothèse, il est possible d'expliquer schématiquement l'effet de stimulation immunitaire et l'action antivirale cliniquement observés avec la Naltrexone, en supposant que des facteurs opiacés (alcaloïdes) et/ou opioïdes (peptides), non identifiés actuellement, exercent un effet immunodépresseur et pro-infectieux médié par l'activation des récepteurs mu, et accessoirement kappa, de type morphinique, et que la Naltrexone antagonise ce double effet.

Afin de vérifier le bien-fondé de cette hypothèse, le demandeur a étudié l'effet du fragment 1-27 de la bêta-endorphine. On sait que la bêta-endorphine, peptide constitué de 31 motifs d'acides aminés, a la propriété d'activer à la fois les récepteurs mu et delta, l'effet morphinomimétique, lié à l'activation du récepteur mu, étant toutefois dominant ; voir par exemple LOH et al., Proc. Natl Acad. Sci. (U.S.A.), 73, 2895 (1976).

On sait aussi que le fragment 1-27 de la bêta-endorphine, qui constitue l'un des produits de dégradation de la bêta-endorphine dans l'organisme, possède un effet antagoniste de celui de la bêta-endorphine vis à vis du

récepteur mu ; voir par exemple HAMMONDS et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 81, 1389 (1984).

Or le demandeur a constaté que le fragment 1-27 de la bêta-endorphine permet, tout comme la Naltrexone, de relever les défenses immunitaires à médiation cellulaire tout en exerçant un effet antiviral intrinsèque. Cette observation est donc compatible avec l'hypothèse formulée ci-dessus.

D'autres hypothèses, éventuellement complémentaires, peuvent être faites. Par exemple, l'occupation des sites mu par la Naltrexone ou par le fragment 1-27, peut favoriser l'occupation et l'activation des récepteurs delta par la bêta-endorphine.

Il est également possible que la Naltrexone préserve et même favorise la libération des enképhalines endogènes en se fixant sur les autorécepteurs présynaptiques capables d'inhiber cette libération.

Un effet antiviral intrinsèque a également été observé dans l'infection par le VIH.

En effet, on a observé chez les malades mentionnés précédemment, traités par la Naltrexone, une amélioration notable des symptômes cliniques suivants : fièvre, malaise général et sueurs nocturnes; reprise de l'appétit et du poids. On sait que ces symptômes, dont la disparition ou l'amélioration est ici observée, sont caractéristiques de la réplication virale ; voir par exemple R. YARCHOAN et al, in "AIDS : Modern Concepts and Therapeutic Challenges, S. BRODER Ed., Marcel DEKKER Inc, P 343 (1987).

L'effet antiviral observé dans l'infection par le VIH, avec la Naltrexone, peut être expliqué schématiquement, par exemple, en faisant l'hypothèse que certaines protéines virales se comportant, dans les états immunodéficients acquis, comme des substances morphinomimétiques, directement ou par l'intermédiaire de substrats endogènes.

Il convient de souligner que, contrairement aux traitements classiques, le traitement selon l'invention par les antagonistes morphiniques revient à exercer d'une part un effet immunomodulateur, non pas en stimulant d'une façon générale les défenses immunitaires, mais en inhibant un effet immunosuppresseur spécifique à la maladie, et d'autre part une activité antivirale. Dans ce cas particulier, la distinction thérapeutique entre ces deux effets immunomodulateur et antiviral n'est plus possible, les antagonistes morphiniques étant dotés de la double compétence pharmacologique.

L'ensemble des observations faites sur les effets de la Naltrexone et du fragment 1-27 de la Bêta-endorphine permet donc de préconiser l'utilisation des antagonistes de la morphine dans le traitement des états immuno-déficients acquis, et en particulier de l'infection par le VIH.

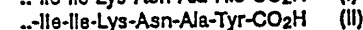
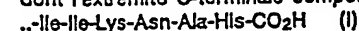
La présente invention a donc pour objet l'utilisation des antagonistes de la morphine, notamment vis-à-vis du récepteur mu, comme ingrédients actifs dans la préparation d'un médicament immunomodulateur et/ou antiviral destiné au traitement des états immunodéficients acquis, et en particulier de l'infection par le VIH.

Parmi les antagonistes de la morphine utilisables selon l'invention, on citera en particulier la Naltrexone, et ses analogues structuraux tels que la bêta-Chlornaltrexamine, le Nalméphène, la Naloxazone, la Naltrexonazine, etc ... ainsi que leurs dérivés tels que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, notamment leurs chlorures, citrates, sulfates, etc ... ainsi que les dérivés N-quaternaires correspondants. Les dérivés N-quaternaires sont par exemple quaternisés par l'alkylation de ces composés avec un groupement alkyle inférieur ayant par exemple 1 à 4 atomes de carbone. Ces dérivés sont préparés selon les méthodes connues. La Naltrexone est actuellement préférée, car sa sureté d'emploi a déjà été démontrée dans le traitement de soutien, après la crise de sevrage, des toxicomanes opiacés-dépendants, comme préconisé dans le brevet U.S. No 3.332.950. L'utilisation au long cours de la Naltrexone est en effet dénuée d'effets indésirables majeurs et est caractérisée par l'absence de phénomènes d'accoutumance ainsi que par une bonne tolérance aux doses préconisées. En outre, la Naltrexone présente l'avantage de pouvoir être administrée par voie orale et franchit sans difficulté la barrière hématoencéphalique.

Dans certains cas, on peut préférer utiliser des médicaments à action strictement périphérique ne franchissant pas la barrière hémato-encéphalique, comme c'est le cas avec les dérivés N-quaternisés de la Naltrexone et de ses analogues, par exemple un halogénure, tel que le bromure de N-méthyl Naltrexone.

On rappelle que la Naltrexone est la 17-(cyclopropylméthyl)-4,5-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one.

Parmi les antagonistes de la morphine utilisables selon l'invention, on citera également le fragment 1-27 de la bêta-endorphine humaine, et, plus généralement les peptides comportant 6 à 30 motifs d'acides aminés et dont l'extrémité C-terminale comporte la séquence minimale de formule I ou II :



qui est responsable de la fixation sur les récepteurs mu ; ainsi que les dérivés et analogues de ces peptides comportant des modifications destinées par exemple à éviter leur dégradation rapide par les peptidases ou à favoriser leur passage à travers la barrière hématoencéphalique.

La préparation de ces peptides est effectuée selon les méthodes connues, soit par dégradation des peptides naturels, soit par synthèse ou hémisynthèse. De même, la préparation de dérivés de ces peptides, non facilement dégradables, comportant par exemple des insertions d'acides aminés N-méthylés, ou de configuration D, ou d'autres dérivés d'acides aminés non naturels, est mise en oeuvre selon des procédés connus en soi ; voir par exemple B. RAJASHEKHAR et al ; J. BIOL. CHEM. 261 (29), 13617 (1986).

L'activité antagoniste de la morphine, pour la bêta-endorphine 1-27, a été décrite par HAMMONDS et al., article cité.

Parmi les antagonistes de la morphine on peut citer également l'alpha-mélanotropine (dite aussi alpha-MSH) désacétylée ; ou encore certains fragments de l'ACTH, dépourvus d'activité corticotrope, tels que les fragments 1-16, 5-16, 5-14 et la D-Phé-ACTH 4-10 (Phé représente la phénylalanine) ; voir GISPEN, Eur. J.

Pharmac., 39,393-397 (1976).

La préparation des médicaments contenant l'antagoniste de la morphine est effectuée de façon connue en soi. Par exemple, on mélange le principe actif avec un diluant, véhicule, adjuvant ou excipient pharmaceutique approprié permettant l'administration du médicament par voie orale, rectale, vaginale ou parentérale (y compris par voie sous-cutanée, intraveineuse, endonasale ou intrathécale).

Le principe actif est généralement présent dans ces médicaments à raison de 0,05 à 50 % en poids.

La voie orale est en règle générale réservée aux principes actifs non peptidiques, et la voie endonasale aux principes actifs peptidiques. La voie intrathécale est possible pour les deux types de principes actifs, avec si nécessaire un dispositif ad hoc de perfusion continue ou discontinue à débit constant ou variable.

Les formes pharmaceutiques utilisables sont notamment les suivantes : comprimés nus ou enrobés, dragées, capsules, tablettes sécables ou non, comprimés à enrobage protecteur, comprimés à libération progressive, microcapsules à enrobage entérique, capsules molles, gélules, pilules, cachets, solutés injectables, solutés pour pulvérisation nasale, suppositoires, et gélules à usage gynécologique, ainsi que solutions, sirops ou suspensions buvables, ou encore préparations lyophilisées pour solutions injectables à reconstituer au moment de l'emploi.

La posologie des médicaments à effets immunomodulateur et/ou anti-viral de l'invention varie en fonction de la voie d'administration, de la fréquence du traitement, de la phase de la maladie, de l'âge et du poids du sujet traité, et aussi de la réaction individuelle du malade.

En général, on administre de 0,02 à 2 mg de principe actif par kg de poids corporel par jour.

Pour la Naltrexone et ses dérivés et analogues structuraux, la dose moyenne quotidienne, par voie orale, est généralement de 30 à 70 mg, en particulier 50 mg, de principe actif par jour pour un adulte, en une ou plusieurs prises. Les doses sont de préférence augmentées graduellement. Par exemple, pour la voie orale, la dose administrée est de 5 à 10 mg le premier jour, puis 20 mg le jour suivant, de 25 à 30 mg le troisième jour, etc..., pour arriver progressivement à la posologie quotidienne choisie. En cas de toxicomanie associée aux opiacés exogènes, ces médicaments ne seront administrés, de préférence, qu'après un sevrage de 7 à 10 jours.

Dans le cas de malades ne réagissant que faiblement à ces médicaments, il est possible d'administrer des doses plus fortes pendant un temps limité, par exemple des doses pouvant atteindre 150 à 500 mg de principe actif par jour pour un adulte.

Dans les cas de l'utilisation selon l'invention de dérivés peptidiques comme ingrédients actifs, on administre généralement de 0,02 à 0,1 mg par kg et par jour chez l'adulte, par voie parentérale, en particulier par voie sous-cutanée, endonasale ou intrathécale.

Pour l'administration par voie intrathécale, des doses réduites sont utilisées, par exemple 0,05 à 0,1 mg/kg de principe actif, peptidique ou non peptidique, par jour.

Les médicaments décrits ci-dessus peuvent être administrés par exemple chez les sujets souffrant de déficits immunitaires acquis, notamment dans le cas des infections par le HIV, des états d'immunodépression, y compris les états d'immunodépression liés à la gravité, ou encore des affections à composante auto-immune. L'administration chez la femme enceinte n'est par contre indiquée, les principes actifs utilisés n'ayant pas d'effet tératogène.

Les médicaments selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des infections par des virus opportunistes (par exemple virus herpès, virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus, papillomavirus, etc...)

Une période initiale de 1 à 3 mois de traitement est généralement conseillée. Cette période peut éventuellement être prolongée en fonction de l'appréciation clinique. Pendant le traitement avec la Naltrexone ou ses analogues et dérivés, il est recommandé de surveiller périodiquement les transaminases sériques, afin de vérifier la tolérance hépatique.

Ces médicaments à effet immunomodulateur et/ou anti-viral peuvent être utilisés, selon l'invention, en association avec d'autres chimiothérapies antivirales, ou antimitotiques, le cas échéant.

Ils peuvent aussi être associés à une substance potentialisant l'action des opioïdes endogènes à effet immunostimulant tels que par exemple la Met-enképhaline (ligand des récepteurs delta). Parmi ces substances potentialisatrices, on citera notamment le zinc (sous forme d'acétate, d'orotate ou de tout autre sel pharmaceutiquement acceptable, par exemple à la dose de 20 à 50 mg par jour chez l'adulte, par voie orale) ou encore les inhibiteurs des enképhalinas. Ils peuvent également être associés à des inhibiteurs d'aminopeptidases, à des inhibiteurs de la libération de la bêta-endorphine tels que la dopamine, la L-dopa, la bromocriptine (agoniste dopaminergique), ou encore les agonistes des récepteurs périphériques et centraux des benzodiazépines, en particulier les dérivés triazolés.

Les compositions pour la voie orale contenant du zinc contiennent aussi, de préférence du lactose en quantité suffisante, par exemple 75 à 90 mg par dose unitaire, pour favoriser l'absorption digestive du zinc.

On peut en outre associer aux médicaments à effet immunomodulateur et antiviral selon l'invention certains nutriments favorisant la réponse immunitaire, tels que le sélénium, les vitamines E, C, les vitamines du groupe B, en particulier B6 et B12, les folates, ou encore certains acides gras polyinsaturés.

L'invention a également pour objet, à titre de médicaments immunomodulateurs et/ou antiviraux, les peptides choisis parmi ceux qui comprennent de 6 à 30 acides aminés et dont l'extrémité C-terminale comporte la séquence minimale de formule I ou II, donnée ci-dessus, ou encore l'alpha-MSH désacétylée et les fragments de l'ACTH mentionnés ci-dessus ; ainsi que les dérivés ou analogues de ces peptides. Ces médicaments contiennent l'ingrédient actif en association avec un véhicule, excipient ou diluant pharmaceutique approprié, outre l'ingrédient actif présent par exemple à raison de 0,05 à 50 % en poids.

L'invention a également pour objet une méthode de traitement des états immuno-déficitaires acquis, et en particulier de l'infection par le VIH, caractérisée par le fait que l'on administre au patient une quantité efficace d'au moins un médicament immunomodulateur et/ou antiviral tel que défini ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

#### Exemples de réalisation de compositions pharmaceutiques

Dans une préparation destinée à une administration orale, telle qu'un comprimé, on combine le principe actif, tel que la Naltrexone, par exemple à la dose de 50 milligrammes par unité d'administration, avec le lactose et avec un véhicule inerte non toxique par voie orale, pharmaceutiquement acceptable, tel que l'amidon (qualité pharmaceutique).

On peut également incorporer des liants, lubrifiants, agents de désagréation et colorants appropriés.

Des exemples de liants comprennent à titre non limitatif l'amidon, la gélatine, la cellulose, ou encore le lactose, et des cires.

Un exemple de lubrifiant à utiliser dans ces formes dosées peut être à titre non limitatif l'acide stéarique.

Les agents de désagréation appropriés sont par exemple, l'amidon ou encore la cellulose.

Si on le désire, on peut encore incorporer un colorant classique pharmaceutiquement acceptable, par exemple l'azorubine, le jaune de quinoléine ou l'indigotine.

Enfin, un enrobage ou un vernissage peuvent être pratiqués.

Il peut s'agir de comprimés simples contenant le seul principe actif ci-dessus mentionné, en association ou en mélange avec un véhicule ou un excipient inerte non toxique pharmaceutiquement acceptable ; de comprimés dits biphasiques dans lesquels un enrobage approprié tel qu'un polymère naturel comme la gélatine, ou encore un ester gras de glycérol comme le précérol sépare de façon stable, après vernissage de ce premier noyau, le principe actif de l'acétate de zinc et du lactose ; enfin de comprimés dits "tricouches" préparés suivant les techniques usuelles de l'industrie.

Pour l'administration par voie parentérale, on prépare des solutions aqueuses isotoniques, avec éventuellement un agent conservateur. On peut également préparer, à partir de solutions aqueuses, des compositions lyophilisées, contenant généralement un adjuvant de lyophilisation tel que le mannitol, le lactose ou analogue. Ces compositions lyophilisées sont utilisées pour reconstituer, au moment de l'emploi, des solutions injectables ou nébulisables. Les préparations injectables sous forme de solutions ou de poudres lyophilisées peuvent contenir un sel de zinc.

#### EXEMPLE 1

On prépare suivant la technique usuelle des comprimés ayant la composition suivante :

	mg/comprimé
- Naltrexone (chlorhydrate) .....	50
- lactose .....	85
- amidon .....	40
- stéarate de sodium .....	2
- acide stéarique .....	5

On administre quotidiennement 1 comprimé. On prépare de façon analogue des comprimés dosés à 10, 20, 30 ou 40 mg de principe actif.

#### EXEMPLE 2

On prépare souvent la technique usuelle des comprimés dits biphasiques formés d'un premier noyau séparant le principe actif, de façon stable, de l'acétate de zinc et du lactose, grâce à un enrobage à sec par le précérol liant, suivi d'un vernissage approprié.

0 278 821

	mg/comprimé
- Naltrexone (chlorhydrate).....	50
- préciról .....	4
- acétate de zinc .....	45
- lactose .....	85
- amidon .....	15
- stéarate de magnésium .....	5
- acide stéarique .....	2

On administre quotidiennement un comprimé chez l'adulte.

### EXEMPLE 3

On prépare suivant la technique habituelle des comprimés dits biphasiques formés d'un premier noyau séparant le principe actif, de façon stable, de l'acétate de zinc et du lactose, grâce à un enrobage à sec par la gélatine suivi d'un vernissage approprié :

	mg/comprimé
- Naltrexone (chlorhydrate) .....	50
- gélatine .....	5
- acétate de zinc .....	45
- lactose .....	85
- amidon .....	15
- stéarate de magnésium .....	5
- acide stéarique .....	2

On administre quotidiennement un comprimé chez l'adulte.

### EXEMPLE 4 :Solution Injectable

La composition de cette solution, rapportée à 1 cm<sup>3</sup>, est la suivante :

- Naltrexone (chlorhydrate) 0,5 mg
- Chlorure de sodium 9 mg
- Parabenzate de méthyle 1,5 mg
- Parabenzate de propyle 0,1 mg
- Eau distillée apyrogène, qsp 1 cm<sup>3</sup>

On répartit cette solution dans des ampoules de 2 cm<sup>3</sup> ou de 5 cm<sup>3</sup>

### EXEMPLE 5 :Composition lyophilisée

Cette composition contient :

- bêta-endorphine 1-27 0,3 mg
- lactose 30 mg

Par dissolution de cette composition avec 3 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse stérile apyrogène à 0,9 % de NaCl, on obtient une solution injectable.

### EXEMPLE 6 :Soluté pour pulvérisations nasales

Composition :

- Bêta-endorphine 1-27 30 mg
- Excipient (phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, sorbitol, glycérol, agents conservateurs, eau distillée) qsp 10 ml

On pulvérise environ 0,1 ml dans chaque narine 4 à 6 fois par jour.

## Revendications

1. Utilisation des antagonistes de la morphine, comme ingrédients actifs dans la préparation d'un médicament immunomodulateur et/ou antiviral destiné au traitement des états immunodéficients acquis. 5
2. Utilisation selon la revendication 1 dans la préparation d'un médicament destiné au traitement des infections par le VIH. 10
3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit antagoniste est choisi parmi la Naltrexone, la bêta-chlornaltrexamine, le Nalméphène, la Naltrexonazine et la Naloxazone, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables et les dérivés N-quaternaires correspondants. 15
4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée par le fait que les dérivés N-quaternaires sont quaternisés avec un groupement alkyle inférieur. 15
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que ledit antagoniste est un peptide comportant 6 à 30 motifs d'acides aminés et dont l'extrémité C-terminale comporte la séquence minimale de formule I ou II:  
 - Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-His-CO<sub>2</sub>H (I)  
 - Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-CO<sub>2</sub>H (II) 20  
 ainsi que les dérivés et analogues de ces peptides.
6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée par le fait que ledit peptide est le fragment 1-27 de la bêta-endorphine. 25
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que ledit antagoniste est choisi parmi l'alpha-mélanotrope désacétylée et des fragments d'ACTH dépourvus d'activité corticotrope. 25
8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée par le fait que lesdits fragments d'ACTH sont choisis parmi les fragments 1-16, 5-16, 5-14 et la D-Phé-ACTH 4-10.
9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit médicament est destiné à être administré en association avec un sel de zinc pharmaceutiquement acceptable. 30
10. Médicament immunomodulateur et/ou antiviral, caractérisé par le fait qu'il contient comme ingrédient actif, en association avec un véhicule, diluant ou excipient pharmaceutique, un peptide ayant 6 à 30 acides aminés dont l'extrémité C-terminale comporte une des deux séquences minimales suivantes : 35  
 - Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-His-CO<sub>2</sub>H ;  
 - Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-CO<sub>2</sub>H ;  
 ainsi que les sels et dérivés de ces peptides.
11. Médicament selon la revendication 10, caractérisé par le fait que l'ingrédient actif est le fragment 1-27 de la bêta-endorphine. 40





Office européen  
des brevets

**RAPPORT PARTIEL  
DE RECHERCHE EUROPEENNE**  
qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet  
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure,  
comme le rapport de recherche européenne

Numéro de la demande  
**EP 88 40 0132**

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
Y	PHARMACOLOGY, vol. 14, 1976, pages 322-329 W.F. GEBER et al.: "Action of naloxone on the interferon-lowering activity of morphine in the mouse" * Abrégé, tableau 1 * --	1-4,9	A 61 K 31/485 A 61 K 37/02 A 61 K 37/24 A 61 K 33/30
Y	ADV. ALCOHOL SUBST. ABUSE (USA), vol. 1, nos. 3-4, 1982, pages 5-20 The Haworth Press, Inc. US; A. FALEK et al.: "Opiates as modulators of genetic damage and immunocompetence" * Abrégé; pages 12, 14, lignes 1,2; figure 2 * --	1-4,9	
Y	OTOLRYNGOL HEAD NECK SURG. vol. 94, 1986, pages 224-229 G.T. WOLF et al.: "Beta endorphin enhances in vitro lymphokine production in patients with squamous carcinoma of the head and neck" * Abrégé, pages 227-229 *	1,2,5-11	
RECHERCHE INCOMPLETE			-2-
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 1-4 Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 5-11 Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches: Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>l'expression "analogues" des certains composés n'est pas suffisamment claire pour définir un composé chimique. (revendications 5,6 ou 9,10). On ne peut caractériser des composés par leur activité biologique ou par le manque d'une telle activité (dans les revendications 7,8)</p>			
Lieu de la recherche <b>LA HAYE</b>		Date d'achèvement de la recherche <b>19-04-1988</b>	Examineur <b>ISERT</b>
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	



Office européen  
des brevets

RAPPORT PARTIEL  
DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 88 40 0132

-2-

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
Y	TRENDS NEUROSCI. vol. 7/7, 1984, pages 234-235 K.J. CHANG: "Opioid peptides have actions on the immune system" * Abrégé *	1-11	
A	LIFE SCIENCES, vol. 35, 1984, pages 53-59 Pergamon Press, US; N. KAY et al.: "Endorphins stimulate normal human peripheral blood lymphocyte natural killer activity" * Abrégé, page 53, lignes 8-16; pages 58,59 'discussion' *	1-11	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
A	JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 136, no. 3, 1er février 1986, pages 934-939 US; T.N. MANDLER et al.: "Beta-endorphin augments the cytolytic activity and interferon production of natural killer cells" * Abrégé, page 934 *	1,2,5-11	
A	PSYCHOTHER.PSYCHOSOM., vol. 42, 1984, pages 195-204 S. Karger AG, Basel, CH; E.G. FISCHER et al.: "Beta-endorphin modulates immune functions, a review" * Pages 198,199 'Interferon' *	1,2,5-11	
A	CANCER RESERCH, vol. 41, avril 1981, pages 1539-1544 F. LEGROS et al.: "Alpha-melanocyte-stimulating hormone binding and biological activity in a human melanoma cell line" * Abrégé, page 1543, colonne de droite, lignes 4-16 *	1,2,5-11	

-3-



# RAPPORT PARTIEL DE RECHERCHE EUROPEENNE

**Numéro de la demande.**

EP 88 40 0132

-3-

OEB Form 1505.3 06.78